

CYCLISATION EN THIOPHENES DES ALKYLTHIO-3 PROPENES TRINITRILES-1,1,3

D. REUX et F. POCHAT*

Laboratoire de Synthèse Organique, Université de Rennes I,
Avenue du Général Leclerc, F- 35042 Rennes, France

(Received for Publication 17 June 1991)

Abstract: While 1,1,3-tricyanopropenes undergo cyclization to pyridines in acidic medium, the cyclization of 3-alkylthio-1,1,3-tricyanopropenes leads exclusively to thiophenes.

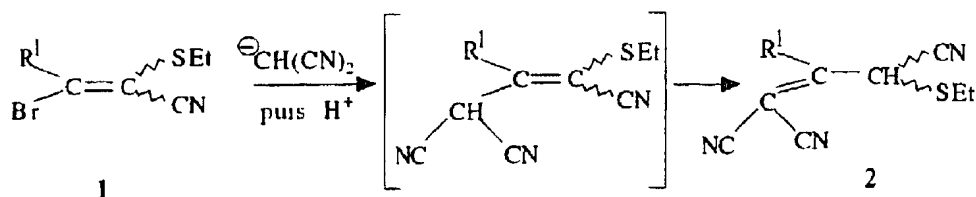
Keywords: 2-Alkylthio-3-bromoacrylonitriles; 3-alkylthio-1,1,3-propenetrinitriles; 2-amino-3,5-dicyanothiophenes.

Parmi les différentes méthodes de synthèse de thiophènes reportées dans de récentes revues¹, la cyclisation [C4-S] y est particulièrement mal représentée.

De la synthèse de l'amino-2 thiophène par action de HX gazeux sur le benzylthio ou benzhydrylthio crotononitrile², RS-CH₂-CH=CH-CN, semble ressortir la nécessité d'une double condition pour un bon rendement: la présence d'un très bon

électrofuge sur le soufre, et une configuration *cis* de l'éthylénique.

Nous avons voulu contourner la difficulté inhérente à la géométrie de l'éthylénique en synthétisant les propènes trinitriles **2**, à partir des dérivés bromés **1**³, selon le schéma.

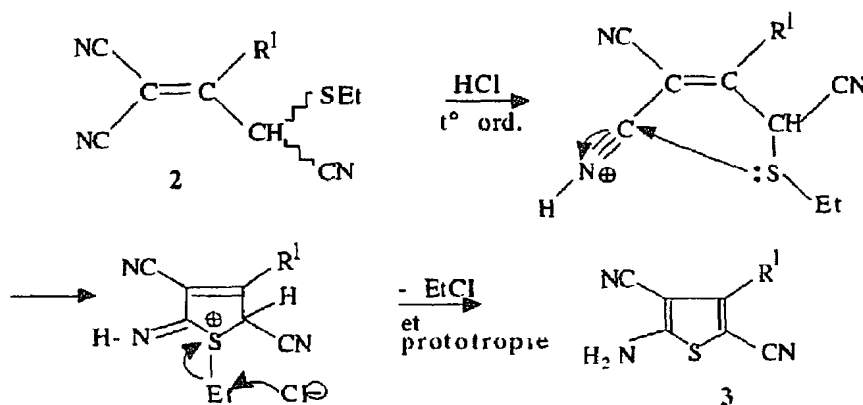


SCHEMA 1

Mais un autre problème apparaissait étant donné que les polynitriles $\text{NC}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}')-\text{CN}$ ($\text{R}, \text{R}' = \text{H}$ ou CN) sont bien connus pour leur aptitude à générer des amino-2 pyridines dans des conditions acide⁴; de ce fait **2** pouvait *a priori* mener à deux hétérocycles différents.

A notre surprise les nitriles thioéthers **2**, par simple agitation avec HCl concentré conduisent exclusivement aux thiophènes **3** par une réaction de type 5-exo-dig par le soufre qui n'est pourtant porteur ici que d'un médiocre électrofuge.

De très bon rendements sont obtenus (Tableau 1) par acidification directe du produit brut résultant de la condensation de $^-\text{CH}(\text{CN})_2$ avec le dérivé bromé **1**.



SCHEMA 2 - Mécanisme

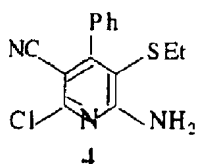
Tableau 1 Caractéristiques physiques des thiophènes 3*

R ¹	Rdt en brut (pur en RMN)	Rdt après recrist.	F (°C)	Solvant	F. Litt. (a) (°C)
3a H	83	70	270-272(b)	(H ₂ O)	
3b Me	100	82	224-225	(MeCN/H ₂ O)	220-222
3c n-Bu	86	78	169-169,5	(MeCN/H ₂ O)	
3d Ph	100	94	244-245	(MeCN/H ₂ O)	230-237
3e p-Cl-Ph	100	88	335-340(b)	(MeCN)	
3f p-MeO-Ph	100	87	300-302(b)	(pyridine-EtOH)	

(a): Les thiophènes 3b et 3d ont été obtenus (Rdts 65 et 60%) à partir d'un mélange d'imino-3 propanenitrile de malononitrile et de soufre⁵. (b): avec décomposition.

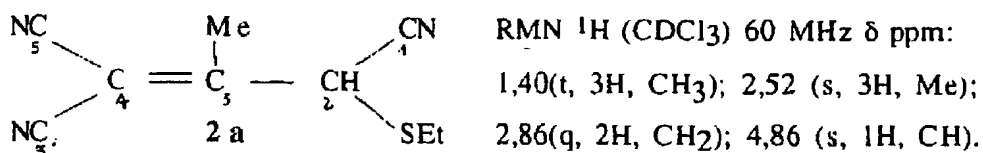
*Mode opératoire général: A la suspension de 46 mmole de NaH dans 45 ml de DME on ajoute 28 mmole de CH₂(CN)₂ dans le même solvant (15 ml), porte à 40 °C puis additionne en 10 mn 20 mmole d'acrylonitrile 1 en solution dans 15 ml de DME. Après 45 mn à 40 °C puis 1 h à reflux, on élimine le solvant puis ajoute 35 ml de HCl concentré et agite (4 h). Le thiophène 3 est isolé par filtration puis recristallisé (Tableau 1).

La purification de **2** de manière classique (par dissolution dans l'eau de son sel de Na, "lavage" à l'éther, acidification, puis extraction) doit être évitée, notamment pour les dérivés ayant $R^1 =$ aryle, ceux-ci étant tellement réactifs qu'ils commencent déjà à se cycliser mais en donnant alors également la réaction secondaire de cyclisation en amino-pyridine, et le rendement en thiophène **3** est abaissé d'environ 40%. Ainsi la synthèse de **3d** ($R^1 = \text{Ph}$) menée de cette manière a permis d'isoler **4** par chromatographie (Al_2O_3 activité IV, éluant CHCl_3 ; **4** $R_f = 0,65$; **3d**, $R_f = 0,15$).



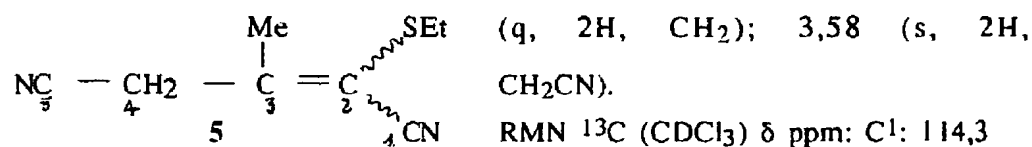
4: F ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) = 180-181 °C, RMN ^1H : 60 MHz, CDCl_3 ; δ ppm: 1,11 (t, 3H, CH_3); 2,38 (q, 2H, CH_2); 6,30 (s, 2H, NH_2); 7,31 à 7,58 (m, 5H, Ph); IR (Nujol) cm^{-1} : 3348 et 3330, 3195 (NH_2); 3065 (Ph), 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1660, 1620 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$) et SDM: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$, M^+ : Tr. : 289,044, Calc. 289,044.

Nous essayons actuellement de voir s'il est possible d'obtenir sélectivement et avec de bons rendements ces amino pyridines, d'accès peu pratique⁶, au départ des dérivés **2**, dont la structure a été vérifiée par RMN.



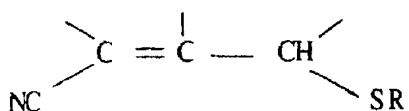
RMN ^{13}C (CDCl_3) 20,115 MHz, δ ppm: C^1 : 114,0 (d); C^2 : 37,1 ($^1\text{J} = 151$ Hz); C^3 : 169,4; C^4 : 88,9; C^5 : 110,5 (s); $\text{C}^{5'}$: 110,8 (s); Me: 20,4; SEt: 27,6 et 14,0.

La présence sur le carbone 4 de deux groupes nitriles semble indispensable à la réaction, en effet l'existence d'un seul nitrile mène au dérivé 5* de structure différente Z/E (50/50) établie par RMN ^1H et ^{13}C . RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,32 (t, 3H, CH_3); 2,16 et 2,34 (2s, 3H, Me Z/E); 2,96



(s) et 113,7 (s); C^2 : 109,9 et 108,9; C^3 : 148,2 et 145,5; C^4 : 26,3 et 23,3 (2 t), $^1\text{J} = 136$; C^5 : 115,2 (t) $^3\text{J} = 11$. Ce composé est absolument inerte vis à vis de HCl même après plusieurs jours à température ambiante. Ceci semble confirmer que la structure nécessaire à la

 *Le dérivé 5 a été préparé par action du carbanion de l'acétonitrile (THF, -78 °C) sur le dérivé bromé 1. Rdt 91%, $E_{0,4} = 122-124$ °C.



cyclisation imposerait l'enchaînement qui permet une meilleure nucléophilie du soufre.

REFERENCES

1. (a) S. Gronowitz, "Thiophene and Its Derivatives" (J. Wiley and Sons, New York, 1985), Chap. I, pp. 1-213 ; (b) E. Campaigne "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, Oxford 1984), Vol. 4, part 3, chap. 3-15, pp. 863-934.
2. (a) G. W. Stacy et D. L. Eck, Tetrahedron Lett., 51, 5201 (1967); (b) D. L. Eck et G. W. Stacy, J. Heterocycl Chem., 6, 147 (1969); (c) G. W. Stacy, F. W. Villaescusa et T. E. Wollner, J. Org. Chem., 30, 4074 (1965).
3. F. Pochat, Tetrahedron Lett., 19 (1979).
4. (a) F. Johnson, J. P. Panella, A. A. Carlson et D. H. Hunneman, J. Org. Chem., 27, 2473, (1962); (b) R. A. Carboni, D. D. Coffman et E. G. Howard, J. Amer. Chem. Soc., 80, 2838 (1958); (c) E. L. Little, W. J. Middleton, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt et G. N. Sausen, ibid., 80, 2832 (1958).
5. A. Jotterand, Brevet allemand n° 2,359,008, 6 juin 1974; Chem. Abstr., 81, 137599 (1974).
6. J. A. Moore, et H. H. Puschner, J. Amer. Chem. Soc., 81, 6041, (1959).